

ОТЗЫВ

официального оппонента по диссертационной работе Курбановой Алины Юрьевны на тему «Эффективность комплексного лечения хронического тонзиллита в амбулаторной практике», представленной к защите в Диссертационный совет 68.1.006.01 на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.3 – Оториноларингология и 3.2.7. – Иммунология.

Официальный оппонент: д.м.н., профессор Маркова Татьяна Петровна

Почтовый адрес 125371, г.Москва, Волоколамское шоссе, 91

Тел.: 8-(926)-539-97-49; **E-mail:** logot12@list.ru

Организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»

Должность: Заведующая кафедрой иммунопатологии и иммуногенетики академии постдипломного образования

Актуальность исследования.

Проблема хронической патологии небных миндалин остается актуальной, несмотря на имеющийся опыт и знания в этой области. Хронический тонзиллит (ХТ) выявляется у 10—15% взрослого населения и занимает одно из ключевых мест среди оториноларингологических заболеваний. ХТ диагностируется у людей трудоспособного возраста, является социально значимым и может приводить к развитию сопутствующих заболеваний, влияя на состояние других органов. Проблема актуальна, как для врачей-оториноларингологов, так и для врачей других специальностей.

Несмотря на большое количество методик, используемых для лечения ХТ, проблема диагностики и терапии этого заболевания далека от полного разрешения.

Небные миндалины (НМ) являются уникальным органом иммунной системы, продуцирующим большое количество биологически активных веществ, участвующих на всех этапах иммунного ответа против различных патогенов. Среди факторов врожденного иммунитета огромную роль в защите организма играют фагоциты, включая нейтрофилы, способные к нетотической трансформации с формированием нейтрофильных внеклеточных ловушек.

Иммунодефицитные состояния являются неотъемлемым звеном патогенеза ХТ. Изменения в работе местного и системного иммунитета,

отклонения клеточных и гуморальных показателей, требуют тщательной оценки у пациентов с ХТ.

Выбирая метод консервативного лечения, специалист основывается на понимании возможных причин, приведших к формированию хронического очага воспаления в ткани НМ и стремится устранить их. Одним из перспективных диагностических подходов является оценка уровня нейтрофильных внеклеточных ловушек в крови и на поверхности лакун небных миндалин.

Среди методов, способных влиять на местный иммунитет, особое значение отводится низкоинтенсивному лазерному излучению и воздействию монооксидом азота (NO). Помимо стимуляции местного иммунитета, важнейшим свойством NO является способность разрушать биопленки.

Все вышесказанное подчеркивает значимость и актуальность темы научного исследования, которая включает изучение этиопатогенеза, особенностей клинико-инструментальной диагностики и терапии пациентов с ХТ. Полученные результаты могут быть использованы в рамках амбулаторного приема врачей для оптимизации лечения и уменьшения частоты рецидивов данного заболевания.

Диссертация Курбановой А.Ю. посвящена актуальной научно-практической проблеме, решение которой позволяет выявить активность патологического процесса, определять признаки обострения заболевания, осуществлять эффективное лечение и контролировать результаты проведенной терапии ХТ.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Выносимые на защиту научные положения, выводы и рекомендации, имеют высокую степень обоснованности.

Курбанова А.Ю. провела обследование 174 человек в возрасте от 18 до 65 лет, включая 120 человек с диагнозом ХТ (36 [30;44] лет) и 54 условно здоровых добровольцев (38 [28;46,5] лет) в соответствии с Клиническими

Рекомендациями 2024 года по коду МКБ-10 «J35.0 – хронический тонзиллит». 120 пациентов с ХТ были рандомизированно разделены на 3 сопоставимые группы по 40 человек. Курс терапии в каждой группе включал 10 процедур, проводимых через день. Пациентам 1-й группы проводили вакуумное промывание НМ 40 мл раствора 0,9% NaCl аппаратом «Тонзиллор-ММ» и ручное промывание по методу Н.В. Белоголового 40 мл раствора 0,9% NaCl с последующим введением 1,0 мл масляного раствора хлорофиллипта в лакуны НМ. У больных 2-й группы каждая лечебная процедура включала аналогичное двухэтапное промывание НМ и воздействие низкоинтенсивным лазерным излучением (НИЛИ) аппаратом «Матрикс» с последующим введением в лакуны 1,0 мл масляного раствора хлорофиллипта. В 3-й группе после двухэтапного промывания НМ интралакунарно воздействовали экзогенным оксидом азота с использованием аппарата «Плазон» по 30 секунд на НМ с последующим введением в лакуны 1,0 мл масляного раствора хлорофиллипта. Повторный курс лечения повторяли с профилактической целью через 6 месяцев.

При наблюдении за пациентами оценивали динамику субъективных жалоб, частоту обострений, длительность ремиссии. Полное клинико-лабораторное обследование проводили через 1 месяц, 6 и 12 месяцев после проводимого лечения. Активность нетозной трансформации нейтрофилов исследовали параллельно в цельной крови и мазках с поверхности лакун НМ по разработанной методике. Определение уровней лактоферрина, лизоцима и sIgA в сыворотке крови, ротовой жидкости и смывах с поверхности лакун НМ проводили по стандартным методикам. Оценивали субпопуляции лимфоцитов с фенотипом: $CD3^+CD19^-$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, ИРИ, $CD3^-CD19^+$, $CD3^+HLA-DR^+$, $HLA-DR^+$, $CD3^-CD16^+CD56^+$, $CD3^+CD56^+$ стандартным методом проточной цитометрии с помощью моноклональных антител фирмы «Becton Dickinson».

Полученные результаты анализировали с помощью современных высокоинформативных методов диагностики и статистики. Достаточный объем первичного материала, методология исследования и статистическая обработка данных позволили достоверно сформулировать выводы исследования. Положения, выносимые на защиту, подчеркивают значимость оценки уровня нейтрофильных внеклеточных ловушек в периферической крови и выявление продуктов нетоза в мазках с поверхности лакун НМ, что позволяет оперативно определить форму ХТ, облегчить выбор стратегии лечения и объективно оценить эффективность консервативной терапии. Комплексный подход к лечению ХТ, включающий промывание лакун НМ с дальнейшим интралакунарным воздействием монооксидом азота, является более эффективным методом при простой и токсико-аллергической форме I. Метод позволяет эффективно воздействовать на воспалительный очаг и способствует наступлению ремиссии, улучшая качество жизни пациентов.

Достоверность положений, выводов и рекомендаций

Достоверность положений, выводов и рекомендаций, изложенных в диссертации Курбановой А.Ю., подтверждается достаточным количеством наблюдений (174 пациента), современными методами исследований и статистической обработки данных. Статистический анализ и интерпретация обработки информации осуществляли с помощью программ Statistica 12, включая подсчет медиан, 1 и 3 квартилей $Me [LQ;UQ]$, среднее значение и стандартное отклонение $(M \pm \sigma)$. Нормальность распределения данных оценивалась критерием Шапиро-Уилка. Распределение полученных показателей представляли в виде диаграммы размаха, где границами боксплота служат 25-й и 75-й процентиля. Статистические различия между группами оценивали при помощи U-теста Манна-Уитни, точного критерия Фишера. Уровень связи между различными показателями у пациентов в группах оценивали при помощи критерия корреляции Спирмена, силу связи оценивали по шкале Чеддока. Для оценки динамики изменений клинических

показателей в каждой группе использовался критерий W.Кендалла, значимость улучшений определялась через коэффициент конкордации (согласованности). Для всех видов анализа уровень статистической значимости принимали при $p < 0,05$.

Научная новизна и практическая значимость работы.

Новизна положений и выводов работы не вызывает сомнений. Представлена всесторонняя оценка иммунологического и микробиологического профиля у пациентов с различными формами ХТ, впервые исследована трансформация нейтрофилов с образованием нейтрофильных внеклеточных ловушек в периферической крови и анализ продуктов нетоза в мазках с поверхности лакун небных миндалин. Разработаны референтные значения этих показателей у здоровых доноров и пациентов с разными формами ХТ. У всех пациентов с ХТ уровень лизоцима в смывах с поверхности лакун НМ был в 1,8 раза ($p < 0,0001$); ротовой жидкости — в два раза ниже уровня здоровых добровольцев ($p < 0,0001$); в крови у доноров и пациентов с ХТ показатель достоверно не различался. Показатель лактоферрина в смывах с поверхности лакун НМ у пациентов с ХТ был на 15% выше, чем у здоровых доноров. Установлено повышение уровня sIgA в смывах с поверхности лакун НМ в 1,8 раз ($p < 0,0001$).

Получен патент Российской Федерации на изобретение № 2814655: «Способ диагностики формы хронического тонзиллита» (Курбанова А.Ю., Егоров В.И., Василенко И.А., Метелин В.Б., Кассина Д.В., дата приоритета 31.05.2023 г. — 2024. — Бюл. №7).

Впервые при мониторинге показателей клеточного иммунитета у пациентов, получавших различные варианты консервативного лечения, использовались уровни нейтрофильных внеклеточных ловушек в крови и продукты нетоза в мазках с поверхности лакун небных миндалин в качестве индикаторов эффективности терапии.

Предложена новая комплексная методика лечения ХТ, сочетающая в себе комбинирование механического промывание лакун небных миндалин с

последующим интралакунарным воздействием монооксида азота. Получен патент РФ на изобретение № 2792245: «Способ лечения хронического тонзиллита» (Курбанова А.Ю., Егоров В.И., Василенко И.А., Голубовский Г.А., Филиппева П.В., дата приоритета 26.05.2022 г. – 2023. – Бюл. №9).

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках

Значимость результатов диссертации для науки и практики.

Практическая ценность диссертации Курбановой А.Ю. очевидна, автор предлагает новый уровень диагностических возможностей для врачей амбулаторного звена. Подробный комплексный анализ микробиологического и иммунологического профиля позволяет более объективно оценить общее состояние здоровья пациентов с различными формами ХТ и служит основой для выработки тактики лечения. Разработанный алгоритм комбинированного лечения ХТ, включающий местные процедуры НО-терапии, эффективно воздействует на воспалительный очаг и способствует более быстрому наступлению ремиссии, улучшает качество жизни пациентов.

Результаты исследования внедрены в практику врачей отделения оториноларингологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в Москве и в клинике Доктора Загера (ООО «Мегаинфо», г. Москва), в учебный процесс на кафедре оториноларингологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в Москве.

Автором показана значимость выводов и практических рекомендаций для специалистов в области оториноларингологии. Материалы диссертации и иллюстрации подкрепляют научно-практическую ценность работы Курбановой А.Ю. и ее результатов для данной области медицины.

Оценка содержания работы, ее завершенность.

Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 160 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, включая «Обзор литературы», «Материалы и методы», 2 глав с результатами

собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы из 181 источника – 95 отечественных публикаций и 86 работ зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 19 рисунками, 28 таблицами.

Во введении автором обоснована актуальность исследования с приведением данных литературы по вопросам диагностики и лечения ХТ. Четко сформулированы цель и задачи исследования, представлена научная новизна, практическая значимость работы и основные положения, выносимые на защиту. Введение содержит все необходимые разделы, отражает теоретическое и практическое значение исследования.

В первой главе «Обзор литературы» автор проанализировал данные зарубежных и отечественных исследователей по вопросам этиологии и патогенеза. Проанализированы и критически оценены современные методы диагностики и лечения ХТ, что подтверждает актуальность исследования.

Вторая глава содержит описание дизайна исследования, подробную характеристику пациентов, критерии включения, невключения, исключения. Использованные автором методы диагностики и лечения современны, соответствуют уровню, целям и задачам работы. Представлены методы исследования врожденного и адаптивного иммунитета: субпопуляционный состав лимфоцитов, иммуноферментный анализ уровней лактоферрина, лизоцима и sIgA в сыворотке крови, ротовой жидкости и смывах поверхности лакун НМ и оценка уровня нейтрофильных внеклеточных ловушек в мазках цельной крови и продуктов нетоза в мазках с поверхности лакун НМ. Автор подробно описывает формирование групп исследования с учетом поставленных задач, объем проводимого обследования и лечения.

В третьей главе представлен анализ результатов статистической обработки данных клинико-инструментального обследования условно здоровых доноров и пациентов с разными формами ХТ перед началом лечения, что выполнено в соответствии с Клиническими рекомендациями. Автор разбирает и оценивает результаты жалоб, оториноларингологического

осмотра, анализ ревматологических проб пациентов с ХТ, данные микробиологического исследования поверхности и глубоких отделов лакун НМ, субпопуляционный состав лимфоцитов. Результаты клинико-лабораторных исследований показывают достаточно противоречивые данные, чтобы использовать их в качестве надежных критериев для оценки влияния патологического процесса на здоровье пациентов с ХТ. Более высокой специфичностью и точностью обладают показатели врожденного иммунитета. Автор демонстрирует результаты исследования врожденного и адаптивного иммунитета у пациентов с разными формами ХТ до лечения.

В четвертой главе анализируется эффективность проведенного консервативного лечения ХТ на основе изменений жалоб пациентов, фарингоскопической картины и результатов специальных исследований врожденного и адаптивного иммунитета.

В заключении автор подчеркивает, что отклонения во врожденном и адаптивном иммунитете у пациентов с ХТ являются основополагающими в патогенезе заболевания. При прогрессировании дисбаланса иммунных показателей, происходит усугубление течения заболевания, переход в более тяжелую форму тонзиллита и риск развития метатонзиллярных осложнений. Автором установлено, что комбинированное лечение, включающее процедуры вакуумно-аппаратной ирригационной терапии и воздействие низкоинтенсивным лазерным излучением или монооксидом азота являются методом выбора при консервативной терапии ХТ. Более эффективным способом лечения ХТ простой и токсико-аллергической формы I является комплекс терапевтических процедур, включающий дополнительное интралакунарное воздействие монооксидом азота.

Полученные результаты обоснованно подтверждают положения и выводы диссертации.

Выводы и практические рекомендации логично завершают научное исследование, являются конкретным руководством для оториноларингологов амбулаторного звена. Выводы соответствуют цели и задачам исследования,

сформулированы четко и убедительно. Даны практические рекомендации для оториноларингологов.

В целом, работа характеризуется последовательностью изложения. Автор логически раскрывает выполнение основных задач исследования, обосновывает основные положения и выводы.

Изложенные данные структурированы логично, разделы полностью отражают решение поставленных задач исследования. Заключение, выводы и практические рекомендации завершают диссертационную работу.

Результаты диссертационной работы отражены в 13 публикациях (из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Министерства Высшего образования и науки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, 7 тезисов докладов, представленных на международных и отечественных научных форумах) за период с 2021 по 2024г. Получены 2 патента РФ на изобретение: № 2792245 С1 «Способ лечения хронического тонзиллита» и № 2814655 С1 «Способ диагностики формы хронического тонзиллита».

Автореферат в полной мере отражает содержание выполненного диссертационного исследования, по его изложению и оформлению замечаний нет. Принципиальных замечаний по диссертации нет. Отмечено несколько стилистических и грамматических ошибок, которые на общий смысл изложения не повлияли и были устранены в процессе обсуждения диссертации.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Курбановой А.Ю. «Эффективность комплексного лечения хронического тонзиллита в амбулаторной практике», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи - повышение эффективности лечения хронического тонзиллита простой и токсико-аллергической формы за

счет оптимизации диагностики и терапии на основе показателей клеточных и гуморальных иммунных факторов для персонализированной оценки активности воспалительного процесса у людей, страдающих хроническим тонзиллитом, имеющей существенное значение для практического здравоохранения, что соответствует п. 9, п.10. раздела II «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (от ред. 25.01.2024 г.) "О порядке присуждения ученых степеней" (вместе с "Положением о присуждении ученых степеней"), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.3-Оториноларингология и 3.2.7. –Иммунология.

Заведующий кафедрой иммунопатологии и
иммуногенетики Академии постдипломного
образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России,
профессор, доктор медицинских наук

Т.П. Маркова

Подпись _____



Специальность, по которой защищена докторская диссертация: 14.03.09 –
Клиническая иммунология, аллергология.

Контактная информация: Академия постдипломного образования ФГБУ
ФНКЦ ФМБА России,

125371, г.Москва, Волоколамское ш., 91

Тел.: 8-(926)-539-97-49;

E-mail: logot12@list.ru

Подпись д.м.н., профессора Т.П. Марковой заверяю:

Ученый секретарь Академии постдипломного

образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России

доц.т, к.м.н.



О.О. Курзанцева

20.05.2025.